

Intersticiální brachyterapie v komplexní léčbě karcinomu hrdla dělohy

Igor Sirák, Denisa Pohanková¹, Miroslav Hodek¹, Petr Paluska¹, Linda Kašaová¹, Jakub Grepl¹, Munachiso Onyedikachi Ndukwe², Ivan Práznovec², Martin Kopeček³, Petra Bretová², Jiří Petera¹

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika FN, Hradec Králové

³Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Standardem léčby lokálně či regionálně pokročilého karcinomu hrdla dělohy je definitivní chemoradioterapie, která kombinuje systémovou chemoterapii platinou se zevní radioterapií, kterou následuje intrakavitární, tzv. uterovaginální brachyterapie. Současným standardem brachyterapie karcinomu hrdla dělohy je MR navigovaná 4D-adaptivní brachyterapie. Díky MR navigaci je při každé frakci brachyterapie jasně patrný aktuální rozsah reziduálního nádorového postižení a pokrytí cílových objemů intrakavitární aplikací do dělohy. U více než třetiny pacientek však nejde cílové struktury pokrýt terapeutickou dávkou záření vzhledem k rozsahu onemocnění, aniž by bylo možné současně dodržet bezpečné dávkové limity na okolní zdravé tkáni. Ideálním řešením takové situace je využití možnosti intersticiální aplikace jehel do míst nepokrytých samotnou intrakavitární aplikací. Standardně dodávané aplikátory pro uterovaginální brachyterapii již intersticiální aplikaci obvykle umožňují, případně lze pro aplikaci intersticiálních jehel využít 3D tiskem vyrobené či upravené aplikátory. Cílem tohoto článku je ukázat praktický postup aplikace intersticiální brachyterapie v léčbě karcinomu hrdla dělohy ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové.

Klíčová slova: karcinom hrdla dělohy, radioterapie, brachyterapie, intersticiální, magnetická rezonance.

Interstitial brachytherapy in the treatment of uterine cervical cancer

The standard treatment for locally or regionally advanced cervical cancer is definitive chemoradiotherapy, which combines systemic cisplatin chemotherapy with external-beam radiotherapy followed by intracavitary, so-called uterovaginal brachytherapy. The current standard of brachytherapy for cervical cancer is MR-guided 4D-adaptive brachytherapy. Thanks to MR navigation, the current extent of residual tumor involvement and the coverage of target volumes by intracavitary application into the uterus is visible during each brachytherapy fraction. In more than a third of patients, however, it is impossible to cover the target structures with a therapeutic dose of radiation due to the extent of the disease, without observing safe dose limits for the surrounding healthy tissues simultaneously. The ideal solution to such a situation is to use the interstitial application of needles in places not covered by the pure intracavitary application. The standard supplied applicators for uterovaginal brachytherapy usually allow interstitial application or 3D-printed or modified applicators can be used for the application of interstitial needles. This article aims to show the practical procedure of using interstitial brachytherapy in the treatment of cervical cancer at the University Hospital in Hradec Králové.

Key words: uterine cervix carcinoma, radiotherapy, brachytherapy, interstitial, magnetic resonance.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(1):25-28
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.006>

Článek přijat redakcí: 12. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 10. 2024

doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.

igor.sirak@fnhk.cz

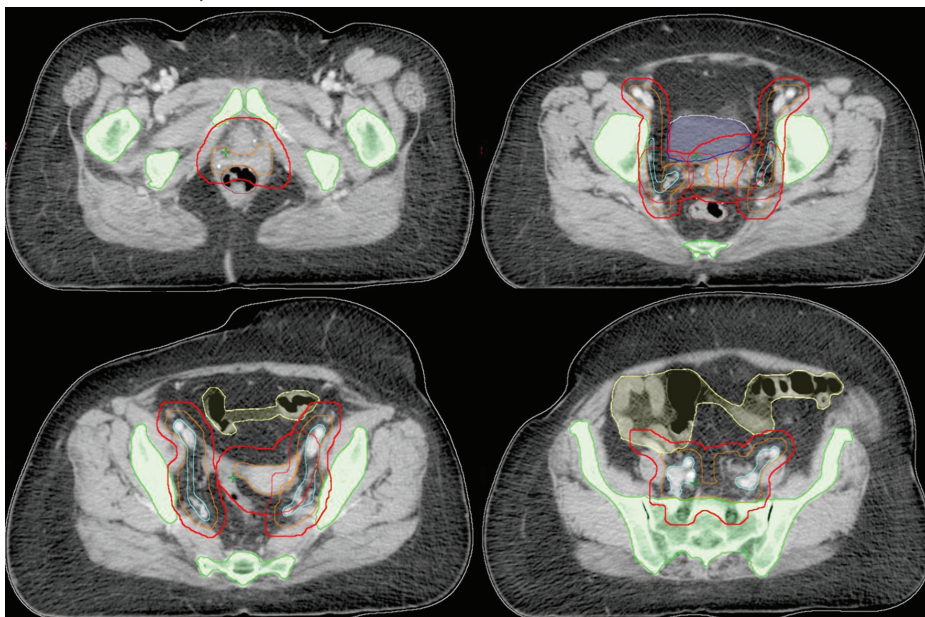
Úvod

Cervikální karcinom je zhoubné onemocnění vycházející z buněk epitelu hrdla dělohy. V jeho etiologii hraje hlavní roli chronická infekce lidským papilomavirem (HPV). Časná stadia invazivního onemocnění bez graficky zjevného postižení lymfatických uzlin jsou léčena převážně radikálním operačním výkonem. Lokálně či regionálně pokročilá onemocnění jsou již léčena definitivní chemoradioterapií (CHRT), bez operačního výkonu na děloze. Léčebná strategie by měla být od začátku vedena tak, aby pacientka nemusela podstoupit radikální operační léčbu s následným ozařováním. Kombinovaná léčba totiž nevede k lepším výsledkům oproti definitivní chemoradioterapii, ale způsobuje vyšší morbiditu (1).

Definitivní chemoradioterapie

Lokálně (T1b3 až T4a) či regionálně (N1) pokročilá stadia onemocnění již nejsou vhodná k chirurgické léčbě a směřujeme je k definitivní CHRT. Ta sestává ze zevní radioterapie (External Beam Radiotherapy; EBRT) cílené nejen na samotné primární onemocnění (Gross Target Volume; GTV-T), ale i na oblast potenciálního mikroskopického šíření (Clinical Target Volume; CTV), představující oblast celé dělohy, proximální pochvy, parametrií a lymfatických uzlin pánve minimálně po úroveň bifurkace aorty (Obr. 1). Cílový objem zevní radioterapie případně rozšiřujeme i na tříselné uzliny (v případě postižení distální třetiny pochvy) či paraaortální uzliny a to v případě jejich postižení, nebo při postižení společných ilických uzlin pánve ve snaze ozařovat uzliny o etáž výše, než je makroskopicky viditelné onemocnění. Dávka zevní radioterapie na oblast celého CTV s bezpečnostním lemem kompenzujícím pohyby cílových struktur a nepřesnost nastavení (Planning Target Volume; PTV) se pohybuje mezi 45 a 50,4 Gy v 25–28denních frakcích, s možností simultánního integrovaného boostu (SIB) na oblast objemné lymfadenopatie (GTV-N) až do dávky 55–60 Gy. Konkromitantně s radioterapií aplikujeme chemoterapii s týdenní aplikací cisplatiny (40 mg/m²) či karboplatiny (AUC2), pokud to klinický stav pacientky umožňuje. Konkromitantní chemoterapie působí nejen na mikroskopické onemocnění vyskytující

Obr. 1. Příklad zakreslení cílových struktur pro definitivní CHRT pánve u intaktního lokálně pokročilého karcinomu hrdla dělohy



se mimo ozařovaný objem, ale zesiluje také synergisticky účinek samotné radioterapie.

Uterovaginální brachyterapie

Nezbytnou součástí CHRT je i uterovaginální brachyterapie (BRT), kterou zahajujeme obvykle ke konci EBRT, kdy již většinou dojde ke značnému zmenšení objemu GTV. Pomocí BRT navyšujeme dávku na reziduální primární onemocnění o dalších 40–45 Gy dávkového ekvivalentu tak, že celková dávka na primární nádor dělohy činí minimálně 85–95 Gy. Dávku brachyterapie však nelze aplikovat při jednom sezení a musí být rozdělena do několika menších tzv. frakcí, aby byla umožněna reparace zdravých tkání mezi jednotlivými frakcemi. Obvykle tak aplikujeme 4–5 frakcí brachyterapie, 1–2× týdně. Celková doba léčby (EBRT + BRT) by neměla přesáhnout 7 týdnů ve snaze předejít nežádoucí akcelerované repopulaci nádorových buněk.

Uterovaginální BRT nelze spolehlivě nahradit zevní radioterapií fotony, protony ani stereotaktickou RT a pacientky s pokročilým karcinomem by měly být k CHRT odesílány výhradně do center s možností BRT. State-of-the-art uterovaginální BRT dnes představuje tzv. MR-navigovaná 4D-adaptivní BRT, plánovaná při každé frakci pomocí aktuálního MR vyšetření se zavedeným intrakavitárním aplikátorem. Pod pojmem „intrakavitární“ aplikátor rozumíme plastový či kovový nástroj, který zavádíme za sterilních podmínek do du-

tin, které jsou anatomicky v těle pacientky již přítomny. V případě intrakavitární BRT nádorů hrdla dělohy se jedná konkrétně o dělohu a pochvu, proto běžně užívaný pojem uterovaginální BRT. Při zavádění intrakavitárních aplikátorů tak neporušujeme tkáňovou integritu gynekologických orgánů a aplikace je tak poměrně bezpečná a není provázená větším rizikem infekce či krvácení ze zdravých tkání. Vzhledem k bolestivosti výkonu, obvykle s nutností dilatace kanálu hrdla dělohy před zavedením samotného aplikátoru, se provádí výhradně v krátkodobé celkové, či svodné anestezii.

Samotná intrakavitární BRT však u velké části pacientek neumožní dostatečné pokrytí cílových objemů terapeutickou dávkou (Obr. 2), aniž by současně nedošlo k „předávkování“ okolních zdravých tkání (zejména rektum, sigmoideum, močový měchýř, tenké střevo, či zdravá část pochvy). Nežádoucí navýšení dávky na tyto tkáně nad bezpečné limity může vést k pozdním nežádoucím účinkům, které se projeví obvykle až měsíce, či roky po skončení BRT a mají trvalé následky. Mluvíme zde zejména o hemoragické proktokolitidě či cystitidě, stenóze rekta či sigmoidu, rektovaginálních či vezikovaginálních píštělích, stenózách pochvy, či obstrukčním ileu na podkladě neprůchodnosti tenkého střeva.

Problém nedostatečného pokrytí cílových objemů samotnou intrakavitární aplikací lze vyřešit navýšením dávky na nepokryté oblasti

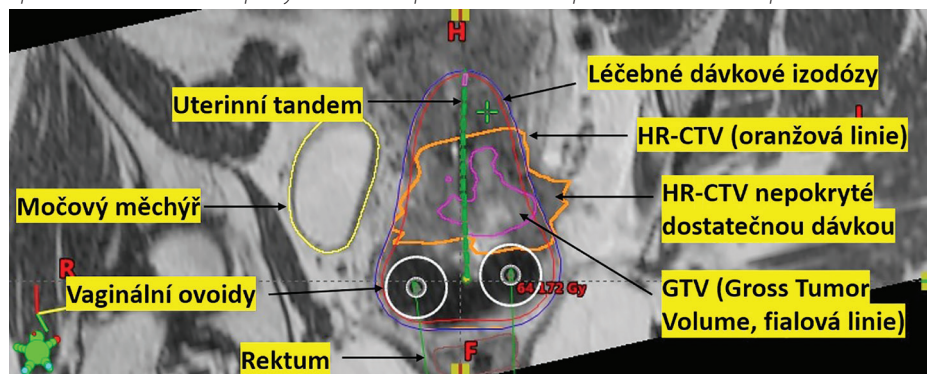
zevním boostem EBRT, případně kombinovanou intrakavitární a intersticiální BRT (Obr. 3). Intersticiální BRT má ve srovnání s EBRT boostem výhodu vyšší aplikované dávky na cílové objemy při současně nižším riziku nežádoucích účinků (2), a proto by měla být vždy upřednostněna. Pod pojmem „intersticiální“ BRT pak rozumíme zavedení intersticiálních jehel do měkkých tkání, do kterých objemnější nádorové onemocnění přesvědčivě prorůstá (zejména parametria, případně asymetrický růst nádoru v samotné děloze). Při intersticiální BRT tak dochází k porušení integrity tkání jejich „propichováním“, což zvyšuje riziko krvácivých a infekčních komplikací.

Standardně dodávané komerční aplikátory pro uterovaginální BRT již intersticiální aplikaci obvykle umožňují. Geometrická konstrukce klasického intrakavitárního aplikátoru pak obsahuje i otvory pro vedení intersticiálních jehel do míst s největší pravděpodobností extrauterinního růstu onemocnění (Obr. 4). Obecně se dá říct, že aplikátory kombinující tandem (intrauterinní část aplikátoru) s ringem (vaginální část aplikátoru) mají lepší geometrii a konformnější pokrytí cílových struktur než intrakavitární aplikátory kombinující uterinní tandem s vaginálními ovoidy (3). Aplikátory umožňující současnou intersticiální BRT pak mají prokazatelně lepší výsledky v pokrytí cílových struktur při současném šetření rizikových orgánů oproti čistě intrakavitárním aplikátorům (3, 4). Zejména u nádorů, kde objem high-risk CTV v době brachyterapie překračuje 30 cm³, dokáže kombinovaná aplikace pacientkám zajistit signifikantně lepší léčebné výsledky a přežití bez rekurence onemocnění (4). Pokud geometrie komerčních aplikátorů nestačí k pokrytí vzácnějších případů, lze pro aplikaci intersticiálních jehel využít 3D tiskem vyrobené či upravené aplikátory (Obr. 4) (5).

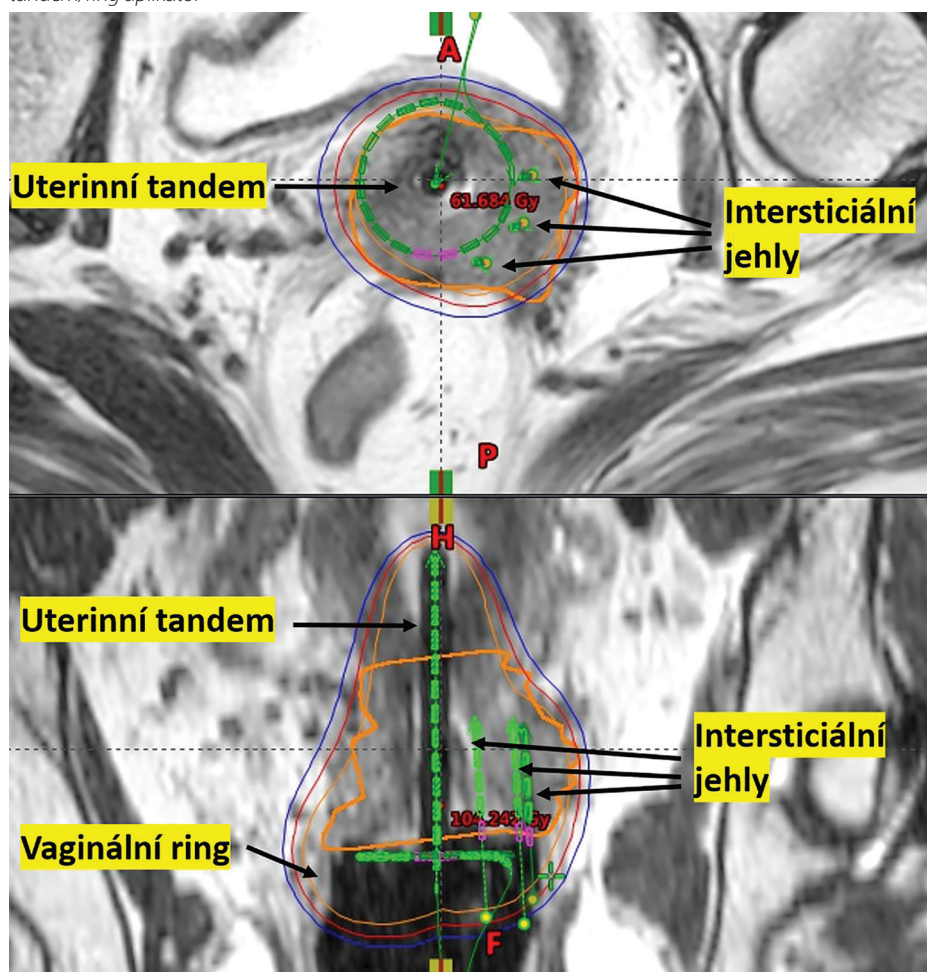
Postup aplikace MR navigované intrakavitární + intersticiální uterovaginální BRT ve FNHK

Zdravotní sestra zajišťuje přípravu sterilních instrumentů před samotným výkonem (Obr. 5A). Lékař si před výkonem zkontroluje a sestaví aplikátory a odměří plánovanou hloubku zavedení intersticiálních jehel (Obr. 5B) podle hloubky postižení na kontrolním MR vyšetření před BRT. Samotné

Obr. 2. MR navigovaná intrakavitární uterovaginální BRT titanovým Fletcher-style tandem/ovoidy aplikátorem. Nedostatečné pokrytí HR-CTV terapeutickou dávkou při čistě intrakavitární aplikaci



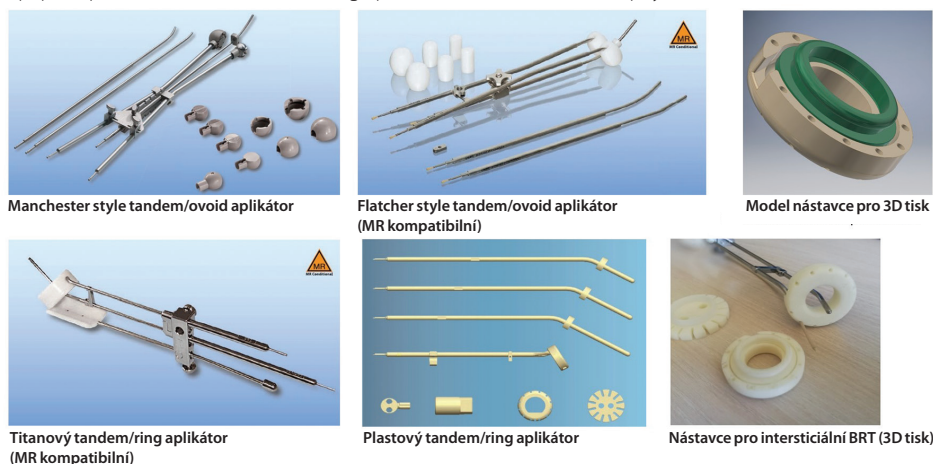
Obr. 3. Stejná pacientka jako na obrázku 2. Lepší pokrytí HR-CTV pomocí kombinované intrakavitární + intersticiální BRT se zavedením intersticiálních jehel do oblasti postiženého levého parametria. Plastový tandem/ring aplikátor



zavedení katétrů pro brachyterapii probíhá v krátkodobé intravenózní anestezii, případně ve svodné spinální anestezii. Po dezinfekci zevních rodidel a ústí močové trubice je zaveden nejprve močový Foley katétr k zajištění odchodu moči, který zůstává zaveden po celou dobu BRT až do odstranění aplikátorů. Po dezinfekci pochvy a dilataci hrdla Hegar dilatátory je do dělohy zaveden nejprve uterinní tandem. Následně je zaveden vaginální

ring aplikátor (případně vaginální ovoidy). Do otvorů v aplikátoru jsou následně zaváděny intersticiální jehly (Obr. 5C), přičemž přesná lokalita a hloubka zavedení je předem stanovena rozsahem onemocnění na MR, či zkušenostmi z předchozích aplikací. Teprve po zavedení všech jehel (Obr. 5D) provádí aplikující lékař tamponádu pochvy longetami (pro fixaci aplikátoru a oddálení rekta a močového měchýře od aplikátorů), napuštěnými

Obr. 4. Komerčně dostupné aplikátory pro uterovaginální BRT (Varian Medical systems, Palo Alto, CA, USA). Některé vybavené otvory pro aplikaci intersticiálních jehel. Vpravo 3D-tištěné nástavce s otvory pro jehly v případě použití titanového tandem/ring aplikátoru bez komerčně dostupných otvorů (FN Hradec Králové)



Obr. 5. Postup aplikace intersticiální BRT ve FN Hradec Králové: viz. text



fyzilogickým roztokem, gadoliniem (pro MR kontrastní zobrazení) a 1 % mesokain gelem (pro lokální znecitlivění). Následně je pacientka vyvedena z celkové anestezie (pokud není svodná) a transportována k MR vyšetření s aplikátory in situ (Obr. 5E). Celková doba MR vyšetření v T1 a T2 vážených sekvencích s rekonstrukcí axiálních řezů kolmo na uterinní tandem trvá obvykle 10–15 minut. Následuje

rekonstrukce aplikátorů lékařským fyzikem, zakreslení cílových struktur (GTV, High-Risk CTV, Intermediate-Risk CTV) a rizikových orgánů (měchýř, rektum, sigmoideum, ev. tenké střevo) radiačním onkologem. Lékařský fyzik společně s radiačním onkologem následně připraví a schválí optimální ozařovací plán, který sumuje celkovou dávku dodanou pohybujícím se radionuklidem v jednotlivých apli-

kátorech a jednotlivých ozařovacích pozicích, přičemž v každé pozici zůstává jen předem stanovený počet sekund, aby byla výsledná sumovaná dávka optimální (Obr. 5F). Samotné ozáření probíhá teprve po napojení přenosových trubíc na aplikátory (Obr. 5G) a HDR afterloadingový přístroj pro BRT (GammaMed Plus, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Pacientka je během vlastního ozáření při plném vědomí sama ve stíněné aplikační místnosti a pohyb uzavřeného radionuklidu ¹⁹²Ir o vysokém dávkovém příkonu (High-Dose-Rate, HDR) skrze přenosové trubice a aplikátory je řízen počítačem (Obr. 5H). Po ozáření všech pozic zajede zdroj záření zpět do stíněného trezoru a aplikace je ukončena. Následuje odstranění longet, jehel, aplikátorů a močového katétru a kontrola krvácení. V případě většího krvácení je zavedena vaginální tamponáda, kterou pak odstraňujeme cca 2–3 hodiny po výkonu.

Závěr

MR navigovaná 4D-adaptivní BRT s možností aplikace intersticiálních jehel je standardní součástí definitivní CHRT v léčbě pokročilého karcinomu hrdla dělohy. U řady pacientek není možné bezpečně pokrýt cílové struktury terapeutickou dávkou záření samotnou intrakavitární aplikací. Ideálním řešením takové situace je využití možnosti aplikace intersticiálních jehel do míst nepokrytých samotnou intrakavitární aplikací. Interticiální BRT aplikujeme na našem pracovišti u více než třetiny pacientek, obvykle tam, kde dochází k výraznému šíření nádoru do parametrií, výrazně asymetrickému růstu nádoru v děloze, případně tam, kde těsný vztah měchýře a rektosigmatu k děloze neumožňuje jejich bezpečné šetření při intrakavitární BRT. Tento postup nám zajišťuje excelentní lokální kontrolu onemocnění s minimálním rizikem závažných trvalých nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guideline for the management of patients with cervical cancer – update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33:649–666.
2. Mohamed S, Kallehaug J, Fokdal L, et al. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. Intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Brachythera-*

- py. 2015;14(1):23–28.
3. Serban M, Kristis C, de Leeuw A, et al. Ring versus ovoids and intracavitary vs. Intracavitary-Interstitial applicators in cervical cancer brachytherapy: results from the EMBRACE I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(5):1052–1062.
4. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial

- technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016;120:434–440.
5. Lindegaard JC, Madsen ML, Traberg A, et al. Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2016;118:173–175.